

©Borgis

*Paweł Płudowski¹, Thomas D. Thacher², Irina N. Zakharova³, Justyna Czech-Kowalska⁴,
Jerzy Konstantynowicz⁵

Krzywica niedoborowa – aktualne spojrzenie na epidemiologię, leczenie i zapobieganie

Nutritional rickets – revisited

¹Zakład Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Roman Janas

²Klinika Medycyny Rodzinnej, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA
Kierownik Kliniki: dr med. Thomas D. Thacher

³Klinika Pediatrii GBOU DPO RMAPO, Ministerstwo Zdrowia Federacji Rosyjskiej, Moskwa, Rosja
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Irina N. Zakharova

⁴Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Anna Dobrzańska

⁵Klinika Pediatrii, Reumatologii, Immunologii i Chorób Metabolicznych Kości, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jerzy Konstantynowicz

Słowa kluczowe

witamina D, wapń, choroby metaboliczne kości, wiek rozwojowy, żywienie

Keywords

vitamin D, calcium, metabolic bone disease, pediatric population, nutrition

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Paweł Płudowski
Zakład Biochemii, Radioimmunologii
i Medycyny Doświadczalnej
Instytut „Pomnik – Centrum
Zdrowia Dziecka”
Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa
tel. +48 (22) 815-17-89
p.pludowski@czd.pl

Streszczenie

Krzywica niedoborowa – metaboliczna choroba rosnącego szkieletu, polegająca na zaburzonej mineralizacji kości i defekcie płytki wzrostowej, powstająca wskutek niedoboru witaminy D, wapnia i/lub fosforanów, stanowi poważny i aktualny problem zdrowotny. Ogólnoustrojowe i szkieletowe objawy obejmują: rozmiękanie kości, bóle szkieletowe, deformacje kości długich, osłabienie siły mięśniowej, opóźniony rozwój motoryczny, rzadziej – napady drgawek hipokalcemicznych, a nawet kardiomiopatię. Zniekształcenia szkieletowe, zahamowanie wzrastania i opóźnienie funkcji motorycznych mogą mieć charakter przetrwały. Najważniejsze czynniki ryzyka aktywnej krzywicy to: ciemna karnacja skóry, brak ekspozycji na światło słoneczne w zakresie promieniowania UVB, zakrywanie całego ciała ubiorem, niedożywienie i niskie spożycie pokarmowe wapnia. Mimo iż największą zachorowalność na krzywicę obserwuje się nadal na Bliskim Wschodzie, w Afryce i południowej Azji, wraz ze zmianami demograficznymi i ruchami migracyjnymi narasta częstość choroby w europejskich krajach uprzemysłowionych. Aktualne tendencje dyktują konieczność zmian strategii prewencji krzywicy wobec dzieci imigrantów i uchodźców.

Krzywica jest chorobą możliwą do uniknięcia. Prewencja wśród grup ryzyka musi być oparta na obligatoryjnej suplementacji witaminą D realizowanej u wszystkich niemowląt i dzieci w dawkach: przynajmniej 400 IU/d w pierwszym roku życia i 600 IU/d w dalszych okresach życia, jak również na zapewnieniu podaży dietetycznej wapnia w ilości przynajmniej 500 mg/d po pierwszym roku życia. Aktualna polityka zdrowotna powinna zostać ukierunkowana na uświadomienie pracownikom ochrony zdrowia zagrożeń wynikających ze zmian demograficznych i epidemiologicznych oraz konieczności suplementacji witaminy D i właściwej podaży wapnia u dzieci. Stowarzyszenie European Vitamin D Association (EVIDAS) formułuje skierowaną do krajowych instytucji ochrony zdrowia ideę wdrożenia programu prewencji niedoborów witaminy D oraz wykrywania krzywicy (skrining), połączonego z programem szczepień ochronnych realizowanym w podstawowej opiece pediatrycznej. Obowiązkowe wizyty szczepienne służyłyby przeprowadzeniu skriningu laboratoryjnego i/lub radiologicznego w kierunku krzywicy u dzieci z grup ryzyka (imigranci, ciemna karnacja skóry, niskorosłość, otyłość, deformacje szkieletowe, opóźnienie rozwoju ruchowego, brak ekspozycji na słońce).

S u m m a r y

Nutritional rickets is a metabolic bone disease of infancy and childhood presenting with general symptoms, muscular weakness, skeletal pain, delayed motor development, and bone deformations, caused by severe vitamin D deficiency and/or suboptimal dietary calcium intake. The late effects of nutritional rickets may include growth retardation, developmental delay, lifelong skeletal deformities, and more rarely, hypocalcemic seizures or

cardiomyopathy. Significant risk factors of nutritional rickets include: dark skin pigmentation, limited UVB exposure or sunlight avoidance, covering the skin/veiled body, prolonged breast feeding without sufficient vitamin D supplementation, insufficient nutrient (calcium) intake, and undernutrition. Epidemiology and the prevalence of nutritional rickets have changed over the recent years due to demographic trends. The disease has been most commonly seen in children from the Middle East, Africa, and South Asia, however, the incidence has also increased in Europe, particularly among those non-Caucasian children born in or immigrating to high-income countries.

Nutritional rickets is an entirely preventable disease when regular vitamin D supplementation and adequate dietary calcium intake are assured. Vitamin D supplementation of all neonates and infants with a dose 400 IU/day during the first year of life, and with at least 600 IU/day in later years, accompanied by 500 mg/day of calcium, will effectively prevent nutritional rickets in most of the society. The European Vitamin D Association (EVIDAS) suggests implementation of selective screening programs targeted to infants and children being at risk (including dark skin ethnic immigrants, delayed motor development, short stature, bone deformities, obesity). The EVIDAS offers a proposal to be considered by the national health authorities, to implement vitamin D deficiency screening and rickets prevention programs as an integral part of the routine vaccination visits in primary pediatric care (joint immunization schedule).

WSTĘP

Pomimo wielu podjętych w XX wieku działań o wymiarze globalnym, zmierzających do ograniczenia występowania krzywicy z niedoboru witaminy D, choroba ta nadal stanowi istotny problem zdrowotny w populacji wieku rozwojowego zarówno w krajach rozwiniętych, jak i obszarach o niskim statusie ekonomicznym. Nabiera to szczególnego znaczenia w krajach Europy Zachodniej i w Ameryce Północnej, gdzie opieka nad imigrantami i uchodźcami rodzi nowe potrzeby i wyzwania wobec systemów ochrony zdrowia państw przyjmujących. Programy profilaktyczne w systemach europejskich zostały przygotowane w zasadzie na potrzeby ich natywnych (rodzimych) populacji, nie zaś z myślą o osobach lub grupach ubiegających się o azyl. Dzieci imigrantów i uchodźców wydają się grupą szczególnie zagrożoną zaniedbaniem i zwiększonym, często nierozpoznanym profilem chorób, zważywszy na niższą świadomość zdrowotną ich opiekunów i ogólne, czasem dość znaczne różnice kulturowe w traktowaniu zdrowia. Ponadto znaczenie ma fakt, że w części regionów pochodzenia imigrantów nie są prowadzone powszechne programy prewencji chorób (szczepienia ochronne, noworodkowy skrining metaboliczny, obowiązkowa suplementacja witaminowa, prewencja niedoboru żelaza, kwasu foliowego w okresie prenatalnym, standardy żywieniowe, wzbogacanie żywności, rutynowe badania bilansowe czy też edukacja zdrowotna). Pracownicy publicznej ochrony zdrowia w Europie powinni być zatem przygotowani na związany z imigracją nieprzewidywalny wzrost pewnych chorób, w tym również przewlekłych niedoborów mikroelementów i witamin, obecnie uważanych za marginalne. Ubóstwo i niedożywienie oraz specyficzne niedobory pokarmowe są oczywiście zróżnicowane geograficznie i wieloczynnikowe, co uniemożliwia zastosowanie jednej ogólnej strategii prewencji. Oprócz powszechnie znanych we współczesnej pediatrii globalnych problemów z niedoborami białka, witaminy A i żelaza, na uwagę zasługują też dwie poważne kategorie

deficytów rozpowszechnione w populacji rozwojowej: witaminy D i wapnia, które – zwłaszcza w połączeniu – mogą skutkować jawną klinicznie krzywicą.

Krzywica niedoborowa – metaboliczna choroba rosnącego szkieletu, występująca przed zamknięciem nasad kości długich, polegająca na zaburzonej mineralizacji kości, wiąże się etiologicznie z niedoborami witaminy D i wapnia. Wyraża się objawami ogólnoustrojowymi i szkieletowymi, z których główne to: rozmiękanie kości rosnących, skutkujące bólem, deformacjami i wygięciem w zakresie kończyn (szpotawość, koślawość), osłabienie siły mięśniowej, opóźniony rozwój psychomotoryczny, skłonność do poważnych infekcji układu oddechowego, napady drgawek hipokalcemicznych, a nawet kardiomiopatia. Z reguły konsekwencje kliniczne mają charakter przejściowy, jednakże zniekształcenia szkieletowe i zahamowanie wzrastania i opóźnienie funkcji motorycznych mogą być trwałe. Podobny etiopatogenetycznie do krzywicy defekt mineralizacji macierzy kostnej po zakończeniu wzrastania, w dojrzałym szkielecie, określa się jako osteomalację. Wśród standardowych czynników ryzyka krzywicy i osteomalacji wymienia się, oprócz naturalnej sezonowej niedostępności pasma ultrafioletowego B światła słonecznego: ciemną barwę skóry, stosowanie intensywnych filtrów UV, kompletne zasłanianie ciała (ubiór), niekorzystne czynniki żywieniowe (powszechna dieta niskowapniowa, niedobór witaminy D w żywności) oraz brak suplementacji witaminą D. Ponadto lista czynników ryzyka krzywicy obejmuje szereg schorzeń, prowadzących do niedoboru działania witaminy D, m.in. przewlekłą chorobę nerek, schorzenia wątroby, zaburzenia wchłaniania jelitowego, zaburzenia absorpcji i metabolizmu tłuszczów i stany wymagające długotrwałego całkowitego żywienia pozajelitowego.

Mając na względzie duże ryzyko zdrowotne związane z krzywicą, rozpowszechnienie i demografię oraz realne i potencjalne obciążenie tą chorobą, wypracowano konsensus i sformułowano światowe zalecenia leczenia i profilaktyki krzywicy (Global Consensus

Recommendations), które zostały niedawno opublikowane (1, 2). Poniżej zaprezentowano najważniejsze wytyczne z cytowanych dokumentów (1, 2). W pracy zawarto również analizę przyczyn obserwowanego w ostatnim czasie wzrostu występowania krzywicy niedoborowej, powołując się m.in. na najnowsze doniesienia (3).

WYBRANE ZALECENIA DOTYCZĄCE LECZENIA I ZAPOBIEGANIA KRZYWICY (WEDŁUG GLOBAL CONSENSUS RECOMMENDATIONS ON PREVENTION AND MANAGEMENT OF NUTRITIONAL RICKETS)

I. Definicja i rozpoznanie krzywicy niedoborowej

1. Krzywica niedoborowa (ang. *nutritional rickets*), schorzenie polegające na zaburzonym różnicowaniu chondrocytów i nieprawidłowej mineralizacji płytki wzrostowej, jest spowodowane nieadekwatnym stężeniem surowiczym 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D] wynikającym z niedostatecznej podaży witaminy D i/lub niskim spożyciem wapnia u dzieci (1⊕⊕⊕).
2. Diagnoza krzywicy niedoborowej jest ustalana na podstawie: wywiadu chorobowego, badania fizykalnego, badań biochemicznych i potwierdzona badaniem radiologicznym (radiogramy) (1⊕⊕⊕).

II. Określenie stanu zaopatrzenia w witaminę D

Zaleca się następującą klasyfikację stanu zaopatrzenia w witaminę D (ang. *vitamin D status*) w oparciu o stężenia 25(OH)D w surowicy (1⊕⊕⊕):

- wystarczający poziom zaopatrzenia (ang. *sufficiency*) > 50 nmol/l (> 20 ng/ml),
- niewystarczający poziom zaopatrzenia (ang. *insufficiency*) 30-50 nmol/l (12-20 ng/ml),
- niedobór (ang. *deficiency*) < 30 nmol/l (< 12 ng/ml).

III. Toksyczność witaminy D

Jako toksyczne określa się stężenie 25(OH)D w surowicy powyżej 250 nmol/l (> 100 ng/ml), występujące łącznie z hiperkalcemią, hiperkalciurią i zahamowaniem aktywności parathormonu (PTH) (1⊕⊕⊕).

IV. Niedobory żywieniowe wapnia

1. Dla dzieci w wieku 0-6 i 6-12 miesięcy adekwatna podaż wapnia wynosi odpowiednio 200 i 260 mg dziennie (1⊕⊕⊕).
2. U dzieci powyżej 12. miesiąca życia dzienne spożycie wapnia < 300 mg zwiększa ryzyko krzywicy niezależnie od stężenia 25(OH)D (1⊕⊕⊕).
3. Dla dzieci powyżej 12. miesiąca życia zespół ekspertów rekomenduje następującą klasyfikację podaży dietetycznej wapnia (1⊕⊕):
 - wystarczająca podaż (*sufficiency*): > 500 mg/d,
 - niewystarczająca podaż (*insufficiency*): 300-500 mg/d,
 - deficyt wapnia pokarmowego (*deficiency*): < 300 mg/d.

V. Suplementacja witaminą D w celu zapobiegania krzywicy

1. Codzienna podaż 400 IU/d stanowi adekwatną dawkę u niemowląt i jest zalecana dla wszystkich dzieci w pierwszym roku życia (1⊕⊕⊕).

2. Wszystkie dzieci powyżej 12. miesiąca życia powinny spełniać wymogi zaopatrzenia w witaminę D, które obecnie wynoszą przynajmniej 600 IU/d, zgodnie z zaleceniem amerykańskich Institutes of Medicine (IOM, USA) (1⊕⊕⊕).

VI. Dawka witaminy D i wapnia w leczeniu krzywicy niedoborowej

Minimalna zalecana dawka witamin D w leczeniu krzywicy niedoborowej wynosi 2000 IU/d (1⊕⊕⊕).

1. Doustna podaż wapnia w ilości 500 mg/d albo w formie dietetycznej, albo suplementu (preparaty Calcium) powinna być stosowana rutynowo w połączeniu z witaminą D w leczeniu krzywicy, niezależnie od wieku i masy ciała (1⊕⊕⊕).
2. Leczenie witaminą D jest zalecane na okres minimum 12 tygodni, z uwzględnieniem faktu, że niektóre dzieci mogą wymagać dłuższego czasu terapii (1⊕⊕⊕).

Dla każdego z tych punktów opisano rekomendacje i poziom dowodowości (siłę dowodów, ang. *evidence*), z następującą modyfikacją stopniowania dowodów: 1 – silna rekomendacja (ang. *strong recommendation*; ma zastosowanie do wszystkich pacjentów w większości okoliczności, zaś korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko); 2 – słaba rekomendacja (ang. *weak recommendation*; uzgodniona opinia grupy roboczej lub do rozważenia; najlepsze działanie może zależeć od okoliczności, korzyści i ryzyka ściśle wyważonego lub niepewnego). Jakość dowodów została natomiast oznaczona według następującego klucza: ⊕⊕⊕ – wysoka jakość (badania prospektywne kohortowe lub badania kontrolowane z randomizacją (RCT), z niskim ryzykiem tendencyjności); ⊕⊕⊕ – umiarkowana jakość (badania obserwacyjne lub badania kliniczne z wadami metodologicznymi, niespójne lub pośrednie dowody); ⊕⊕⊕ – niska jakość (opisy przypadków, serie przypadków lub niesystematyczne obserwacje kliniczne).

Warto przy tym podkreślić, że zalecenia konsensusu światowego (w tym również przedstawione powyżej rekomendacje) mają z definicji charakter ogólny. Mogą zatem wymagać pewnych logicznych modyfikacji lub dostosowania do warunków lokalnych w poszczególnych krajach, cech biogeograficznych danej populacji lub nawyków żywieniowych.

EPIDEMIOLOGIA KRZYWICY – STARA CHOROBA, NOWE TRENDY

Szereg aktualnych danych wskazuje na wzrost występowania krzywicy niedoborowej w krajach wysoko rozwiniętych, uznając jako istotny czynnik sprawczy zmiany w strukturze etnicznej/rasowej populacji dziecięcych, co wiąże się częściowo ze wzrostem napływu imigrantów (3). Zagrożenie krzywicą z niedoboru witaminy D będzie najprawdopodobniej narastało w populacjach zachodnich za sprawą systematycznego wzrostu liczby imigrantów o ciemnym zabarwieniu skóry oraz dzieci uchodźców przybywających do krajów uprzemysłowionych. Autorzy opublikowanego

bardzo niedawno w „Public Health Reviews” przeglądu podkreślają, że wśród tych właśnie grup ryzyka interwencję należałoby rozpocząć natychmiast po przybyciu (3). W badaniu dzieci z krzywicą przeprowadzonym w Australii ogólna roczna częstość w populacji do 15. roku życia wynosiła 4,9/100 tys., zaś spośród 398 dzieci z objawami krzywicy 75% stanowili właśnie uchodźcy z Afryki. Większość przypadków została wykryta podczas przesiewowego badania w ośrodku medycznym dla uchodźców, przy czym prawie wszystkie dzieci (98%) z krzywicą miały ciemną pigmentację skóry, a 18% dziewcząt miało częściowo lub kompletnie zakryte ciało i twarz (4). Wzrost liczby przypadków krzywicy na kontynencie australijskim wyraźnie odzwierciedla trendy imigracyjne (5).

W USA również potwierdzono narastającą częstość krzywicy u dzieci, co obrazuje ponad 40-letnie badanie populacyjne w Olmsted County (Minnesota), gdzie częstość ta u dzieci poniżej 3. roku życia prześlędzona na początkach dekad 1970, 1980, 1990 i 2000 wynosiła odpowiednio: 0, 2,2, 3,7 i wreszcie 24,1/100 tys. mieszkańców (6). Większość dzieci z krzywicą było rasy czarnej, co tłumaczy fakt, że rosnąca liczba przypadków była czasowo związana ze wzrostem osiedlających się od 1994 roku w Minnesocie ciemnoskórych imigrantów z Somalii. Częstość występowania krzywicy wśród dzieci czarnoskórych była szacowana na 220/100 tys. Podobnie w badaniu brytyjskim, wysoki odsetek (71%) dzieci z niedoborem witaminy D mieszkających w Bristolu był pochodzenia somalijskiego (7).

W Kanadzie zachorowalność na krzywicę niedoborową szacowana jest na 9-12 przypadków na rok na 100 tys. w grupie najmłodszych dzieci (8). Aż 89% dzieci miało ciemną lub pośrednią karnację skóry, mimo iż większość przebywała przez całe swoje dotychczasowe życie w Kanadzie. Stwierdzono, że krzywica w tych przypadkach była związana z karmieniem piersią i nieodpowiednią suplementacją witaminą D. Podobnie sprawa wygląda w Wielkiej Brytanii, gdzie zachorowalność na krzywicę niedoborową wynosiła 7,5/100 tys., przy czym dzieci pochodzące z Azji Południowo-Wschodniej wykazywały 5-krotnie większą zachorowalność (38/100 tys.), a dzieci pochodzenia afrykańskiego lub afrykańsko-karaibskiego – 95/100 tys. (9). W przeprowadzonym w Manchesterze badaniu 124 dzieci w wieku 6-36 miesięcy, pochodzących z Indochin i Azji Południowej, 1,6% demonstrowało potwierdzone radiologicznie jawne objawy krzywicy z niedoboru witaminy D lub wapnia (10). Długofalowa analiza historycznych trendów hospitalizacji z powodu krzywicy w Anglii w latach 1963-2011 wykazała, że częstość pobytów szpitalnych jest teraz najwyższa spośród wszystkich pięciu dekad (11), zaś populacje osób pochodzących z Azji Południowej oraz osoby rasy czarnej były wyjątkowo nadreprezentowane wśród dzieci z krzywicą (odpowiednio po 33%). Co ciekawe, występowanie drgawek hipokalcemicznych – innej poważnej manifestacji klinicznej ciężkiego niedoboru

witaminy D – było również większe u brytyjskich dzieci azjatyckiego i afrykańskiego pochodzenia, w porównaniu z dziećmi rasy białej (12). Podobnie w Danii, wśród pacjentów z krzywicą niedoborową 74% stanowili imigranci. Ogólna zachorowalność na krzywicę niedoborową w grupie wiekowej < 15 lat wynosiła 2,9/100 tys., zaś wśród dzieci imigrantów urodzonych już w Danii – 20 razy więcej (13). Między latami 1985-1994 i 1995-2005 częstość krzywicy niedoborowej w populacji rdzennych Duńczyków w wieku poniżej 3 lat spadła z 5 do 2 przypadków na 100 tys./rok. Natomiast w tym samym przedziale czasowym ogólna częstość krzywicy wzrosła z 1,7 do 2,9 na 100 tys./rok u dzieci i młodzieży do 15. roku życia. Tamże, wśród dziewcząt pochodzących z imigracji, 78% w wieku powyżej 4 lat było całkowicie zakrywane ubraniem (14). Doniesienie z Hiszpanii opisuje przypadki krzywicy niedoborowej u trojga nastolatków pochodzenia pakistańskiego (15) i – podobnie – jawna krzywica była stwierdzana u niemal wszystkich niemowląt przybywających do Izraela z Etiopii (16).

Najwyższa liczba zachorowań na krzywicę jest obserwowana u dzieci na Bliskim Wschodzie, w Afryce i południowej Azji, skąd pochodzi większość osób ubiegających się o azyl. Niedobór witaminy D jest powszechny w krajach Bliskiego Wschodu i Afryki Północnej, co wydaje się być w części związane ze zwyczajem okrywania ciała ubraniem (*veil*) (17). Przykładowo, opublikowane dane z Jemenu (18), Jordanii (19), Kataru (20), Arabii Saudyjskiej (21, 22) i Turcji (23) zgodnie podkreślają, że krzywica niedoborowa stanowi poważne przewlekłe schorzenie na Bliskim Wschodzie. Krzywica jest powszechna w regionie Afryki Subsaharyjskiej, m.in. Nigeria (24), Etiopia (25) czy Gambia (26), a także w obszarach południowej Azji, np. Indie (27) i Bangladesz (28, 29). Niemniej jednak warto pamiętać, iż niedobór witaminy D objawiający się krzywicą u dzieci nie pozostaje ograniczony tylko do wymienionych regionów (30). Niedobór witaminy D stwierdzany jest również u polskich dzieci, chociaż brak jest wiarygodnych danych o częstości występowania krzywicy w naszym kraju.

Istnieje szereg dowodów, że konsekwencje zdrowotne niedoborów pokarmowych wapnia i witaminy D nie ograniczają się jedynie do populacji wieku rozwojowego. Brak efektywnej podaży substratów mineralnych do płytki wzrostowej w rosnącym szkielecie powoduje krzywicze deformacje kości długich, podczas gdy ten sam mechanizm niedoborowy jest przyczyną osteomalacji u dorosłych, tj. w dojrzałym szkielecie. Zarówno krzywica, jak i osteomalacja mogą być związane z osłabieniem mięśni (masy i siły) i z powikłaniami hipokalcemicznymi. O ile rozpoznanie krzywicy z reguły nie sprawia klinicystom zbyt dużych problemów, o tyle kryteria diagnostyczne osteomalacji nie są w praktyce dobrze ustalone. Dlatego istnieje dość znaczna liczba przypadków nierozpoznanej osteomalacji u dorosłych, co znalazło odzwierciedlenie m.in. w pewnym intrygującym badaniu północnoeuropejskim, opartym

na metodach autopsyjnych, w którym stwierdzono, że 23% populacji było dotknięte osteomalacją (31).

WITAMINA D I WAPŃ W ZAPOBIEGANIU I LECZENIU KRZYWICY

Ryzyko wystąpienia krzywicy niedoborowej jest pochodną deficytów podaży dotyczących zarówno witaminy D, jak i wapnia. Chociaż krzywica wynikać może z braku albo witaminy D, albo wapnia, zazwyczaj te dwa warunki interaktywnie zwiększają zagrożenie rozwojem krzywicy. Połączenie obniżonego statusu witaminy D z bardzo niską podażą pokarmową wapnia stwarza zatem wyjątkowo wysokie i szybko postępujące ryzyko krzywicy u dzieci lub osteomalacji po zakończonym wzroście szkieletu. Powszechnie znany – chociaż niepozbawiony kontrowersji – jest fakt, że dieta niezawierająca mleka i jego przetworów daje bardzo małe prawdopodobieństwo pokrycia zapotrzebowania na wapń, określonego standardową wartością RDI. Przyjmuje się, że dzieci na diecie hipokalcemicznej, tj. z podażą wapnia poniżej 300 mg/d, mają zwiększone ryzyko krzywicy z niedoboru wapnia (32, 33).

Stan zaopatrzenia w witaminę D określa się w sposób mierzalny stężeniem 25-hydroksywitaminy D w surowicy [25(OH)D], której okres półtrwania wynosi 15 dni (34). Za optymalne stężenia 25(OH)D uznano, dość arbitralnie, wartości we krwi > 50 nmol/l (> 20 ng/ml) w celu zmniejszenia zaburzeń mineralizacji (krzywica, osteomalacja) oraz > 75 nmol/l (> 30 ng/ml) w zamiarze uzyskania i utrzymania tzw. efektu plejotropowego witaminy D (wielokierunkowego korzystnego działania pozaszkieletowego). Niski stan zaopatrzenia w witaminę D może wynikać z: ograniczonej ekspozycji na promieniowanie słoneczne (pasmo UVB) w okresie jesienno-zimowym i wczesnej wiosny, uwarunkowanego kulturowo sposobu ubierania lub okrywania ciała z powodów religijnych, znacznie zmniejszonej syntezy skórnej witaminy D w przypadku ciemnej karnacji, niskiego spożycia z żywnością fortyfikowaną lub brakiem tego rodzaju produktów oraz braku suplementacji witaminą D (35). Ważnym zagadnieniem jest relacja zaleceń żywieniowych u niemowląt i małych dzieci do statusu i metabolizmu witaminy D. Ponieważ zawartość witaminy D w mleku kobiecym jest niska i w dodatku bardzo zmienna, przedłużone lub wyłączne karmienie piersią bez jednoczesnej suplementacji witaminą D może istotnie zwiększać ryzyko niedoboru witaminy D i krzywicy (36-38). Poza tym stwierdzono, że potomstwo kobiet mających deficyt witaminy D w czasie ciąży ma również niedobór witaminy D oraz jest obciążone zwiększonym ryzykiem krzywicy i drgawek hipokalcemicznych w okresie niemowlęcym (39-41).

W odróżnieniu od krzywicy z niedoboru witaminy D, występującej zazwyczaj u niemowląt karmionych piersią bez dodatkowej suplementacji witaminą D, krzywica z niedoboru wapnia (ang. *calcipenic rickets*) występuje częściej po pierwszym roku życia w sytuacjach i kulturach, gdzie spożycie produktów mlecznych, a zatem i wapnia z diety, jest wyraźnie ograniczone.

Jednakże podaż pokarmowego wapnia uważana za właściwą do zapobiegania krzywicy różni się w zależności od wieku, okresu rozwojowego i tempa wzrastania. W niemowlęctwie zapotrzebowanie na wapń może zostać pokryte przez pokarm kobiecy lub mieszanki mleczne modyfikowane. Ilości dobowe 200 i 260 mg wapnia dla niemowląt w wieku 0-6 oraz 6-12 miesięcy uznawane są za wystarczające do zaspokojenia potrzeb fizjologicznych i rozwoju szkieletu (1, 2). U dzieci powyżej 12. miesiąca życia spożycie wapnia powinno wynosić co najmniej 500 mg/dziennie, aby zapobiec rozwojowi krzywicy. W celu zapewnienia odpowiedniej podaży wapnia z diety powinno się wprowadzać do jadłospisu bogate w wapń produkty żywnościowe (np. mleko i przetwory mleczne, orzechy, sardynki/szprotki, rośliny strączkowe), żywienie uzupełniające (1-3).

Krzywica niedoborowa z jej konsekwencjami, również późnymi, powinna być nadal uznawana za ważny globalny problem zdrowia publicznego, któremu można skutecznie i systemowo zapobiegać. Choroba ta – w ostatnich dekadach niejako zapomniana albo przynajmniej niedoszacowana – może być postrzegana jako wierzchołek góry lodowej. Ponowny wzrost częstości i zróżnicowana geografia występowania, trendy w demografii i migracje, odrębności kulturowe i nawyki – wszystkie te elementy wskazują na bardzo powszechne niedobory witaminy D i wapnia oraz uświadamiają nam luki diagnostyczne z tym związane. Znaczenie krzywicy niedoborowej powinno znaleźć się w spektrum zainteresowania zarówno medycyny klinicznej, jak i zdrowia publicznego i polityki zdrowotnej.

DZIAŁANIA W ZAKRESIE ZDROWIA PUBLICZNEGO: CZYLI ZARYS PREWENCJI KRZYWICY NIEDOBOROWEJ

Strategia prewencji krzywicy powinna uwzględniać grupy docelowe oraz możliwości i dostępność środków i metod diagnostycznych. Ze względu na potencjalne zagrożenia związane z krzywicą, chorobowość, a nawet śmiertelność, wynikające z nieleczzonej krzywicy, działające w Europie stowarzyszenie European Vitamin D Association (EVIDAS) proponuje, w ramach projektu rekomendacji, selektywny skrining (ang. *screening*) w kierunku krzywicy obejmujący dzieci ze specjalnych grup ryzyka. Dodatkowy panel badań laboratoryjnych powinien być przeprowadzony, łącznie z oceną kliniczną, w przypadku następujących objawów: niskorosłość (zahamowanie wzrostu na długość w seryjnych pomiarach antropometrycznych lub deficyt długości ciała w odniesieniu do fizjologicznej normy populacyjnej/standardowych wartości centylowych), opóźniony rozwój pionizacji i lokomocji, zaburzenia wzorca chodu, otyłość, bóle szkieletowe w szczególności kończyn dolnych, poszerzenia nadgarstków, nasad kości długich, połączeń kostno-chrząsteczkowych, zniekształcenia i wgnięcia kości długich kończyn dolnych (1-3, 42). Objawy te mogą zostać zaobserwowane podczas rutynowych badań przedmiotowych u dzieci lub w czasie tzw. bilansów zdrowia. Potwierdzenie aktywnej krzywicy

wymaga wykonania konwencjonalnych zdjęć RTG (radiogramy nadgarstków i kolan), które mogą wykazać charakterystyczny obraz płytki wzrostowej z cechami zaburzonej mineralizacji rosnącej kości. W badaniach biochemicznych: podwyższony poziom fosfatazy zasadowej (ALP) i aktywności parathormonu (PTH), wraz z obniżonymi stężeniami fosforu (P) i 25(OH)D są jednoznaczne z rozpoznaniem krzywicy niedoborowej. Postępowanie w rozpoznanej krzywicy niedoborowej obejmuje zastosowanie leczniczych dawek witaminy D oraz suplementację wapnia pod kontrolą badań biochemicznych i zdjęć RTG (1-3, 42).

Krzywica mogłaby być chorobą całkowicie do uniknięcia. Prewencja u dzieci z grup ryzyka powinna być oparta na zaleceniach obowiązkowej suplementacji witaminą D u wszystkich niemowląt i dzieci w dawkach: 400 IU/d w pierwszym roku życia i przynajmniej 600 IU/d w dalszych latach życia. Należy jednakże podkreślić, że dawka powinna być indywidualizowana, tj. wyższe dawki mogą być niejednokrotnie potrzebne do pokrycia potrzeb w zakresie wielu funkcji fizjologicznych, czyli uzyskania potencjalnego działania plejotropowego. Niezależnie od dyskusji nad dawką, systematyczna i regularna suplementacja pozostaje najlepszym sposobem zapobiegania niedoborom witaminy D oraz krzywicy niedoborowej u dzieci.

Pierwotna prewencja krzywicy polega również na zapewnieniu odpowiedniej podaży dietetycznej wapnia w ilości przynajmniej 500 mg/d. W typowych okolicznościach i europejskiej kulturze kulinarnej jest to z reguły zagwarantowane przez wystarczające spożycie mleka i jego przetworów. Porcja 250 ml pełnego

mleka zawiera w przybliżeniu 300 mg biodostępnego wapnia, trzeba jednak pamiętać, że pełne mleko może być wprowadzane do diety zdrowych dzieci dopiero po pierwszym roku życia. W świetle dostępnych danych wiadomo też, że karmienie piersią (nawet wyłącznie) lub mieszankami mlecznymi modyfikowanymi zapewnia pokrycie fizjologicznego zapotrzebowania na wapń u zdrowych noworodków i niemowląt.

PODSUMOWANIE

Krzywica z niedoboru witaminy D i wapnia staje się coraz częstszym problemem, szczególnie wśród dzieci z Bliskiego Wschodu, Afryki, południowej Azji, które imigrują do europejskich krajów uprzemysłowionych lub w nich żyją. Ciemne zabarwienie skóry, unikanie lub brak ekspozycji na światło słoneczne, w tym zakrywanie ubiorem całego ciała, otyłość oraz niskie zwyczajowe spożycie wapnia w diecie stanowią najistotniejsze czynniki ryzyka. W konsekwencji współczesna polityka zdrowotna oraz instytucje medyczne muszą zostać ukierunkowane na uświadomienie społeczeństwu i pracownikom ochrony zdrowia zagrożeń oraz konieczności suplementacji witaminy D i właściwej podaży wapnia w prewencji krzywicy u dzieci. Stowarzyszenie EVIDAS formułuje ideę skierowaną m.in. do instytucji właściwych w zakresie ochrony zdrowia w naszym kraju, aby wdrożyć program prewencji niedoborów witaminy D i wykrywania krzywicy, w połączeniu z programem szczepień ochronnych realizowanym w podstawowej opiece pediatrycznej.

PIŚMIENNICTWO

- Munns CF, Shaw N, Kiely M et al.: Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 394-415.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M et al.: Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 83-106.
- Thacher TD, Pludowski P, Shaw NJ et al.: Nutritional rickets in immigrant and refugee children. *Public Health Rev* 2016; 37: 3. DOI: 10.1186/s40985-016-0018-3.
- Munns CF, Simm PJ, Rodda CP et al.: Incidence of vitamin D deficiency rickets among Australian children: an Australian Paediatric Surveillance Unit study. *Med J Aust* 2012; 196: 466-468.
- Robinson PD, Hogler W, Craig ME et al.: The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child* 2006; 91: 564-568.
- Thacher TD, Fischer PR, Tebben PJ et al.: Increasing incidence of nutritional rickets: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 176-183.
- Modgil G, Williams B, Oakley G, Burren CP: High prevalence of Somali population in children presenting with vitamin D deficiency in the UK. *Arch Dis Child* 2010; 95: 568-569.
- Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S: Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ* 2007; 177: 161-166.
- Callaghan AL, Moy RJ, Booth IW et al.: Incidence of symptomatic vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 2006; 91: 606-607.
- Ashraf S, Mughal MZ: The prevalence of rickets among non-Caucasian children. *Arch Dis Child* 2002; 87: 263-264.
- Goldacre M, Hall N, Yeates DG: Hospitalisation for children with rickets in England: a historical perspective. *Lancet* 2014; 383: 597-598.
- Basatemur E, Sutcliffe A: Incidence of hypocalcemic seizures due to vitamin D deficiency in children in the United Kingdom and Ireland. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E91-95.
- Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J et al.: Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 491-497.
- Beck-Nielsen SS, Jensen TK, Gram J et al.: Nutritional rickets in Denmark: a retrospective review of children's medical records from 1985 to 2005. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 941-949.
- Bonet Alcaina M, Lopez Segura N, Besora Anglerill R et al.: Rickets in Asian immigrants during puberty. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 264-267.
- Ginat-Israeli T, Dranitzki Z, Straus U: Nutritional rickets in infants immigrating to Israel from Ethiopia. *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 291-292.
- Bassil D, Rahme M, Hoteit M, Fuleihan Gel H: Hypovitaminosis D in the Middle East and North Africa: Prevalence, risk factors and impact on outcomes. *Dermatoendocrinology* 2013; 5: 274-298.
- Banajeh SM: Nutritional rickets and vitamin D deficiency-association with the outcomes of childhood very severe pneumonia: a prospective cohort study. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 1207-1215.
- Najada AS, Habashneh MS, Khader M: The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 364-368.
- Bener A, Hoffmann GF: Nutritional Rickets among Children in a Sun Rich Country. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 2010: 410502.
- Al-Atawi MS, Al-Alwan IA, Al-Mutair AN et al.: Epidemiology of nutritional rickets in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20: 260-265.
- Fida NM: Assessment of nutritional rickets in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2003; 24: 337-340.
- Beser E, Cakmakci T: Factors affecting the morbidity of vitamin D deficiency rickets and primary protection. *East Afr Med J* 1994; 71: 358-362.
- Thacher TD, Fischer PR, Isichei CO et al.: Prevention of nutritional rickets in Nigerian children with dietary calcium supplementation. *Bone* 2012; 50: 1074-1080.

25. Muhe L, Luisegeed S, Mason KE, Simoes EA: Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997; 349: 1801-1804.
26. Braithwaite V, Jarjou LM, Goldberg GR et al.: Follow-up study of Gambian children with rickets-like bone deformities and elevated plasma FGF23: possible aetiological factors. *Bone* 2012; 50: 218-225.
27. Aggarwal V, Seth A, Aneja S et al.: Role of calcium deficiency in development of nutritional rickets in Indian children: a case control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3461-3466.
28. Craviari T, Pettifor JM, Thacher TD et al.: Rickets: an overview and future directions, with special reference to Bangladesh. A summary of the Rickets Convergence Group meeting, Dhaka, 26-27 January 2006. *J Health Popul Nutr* 2008; 26: 112-121.
29. Karim F, Chowdhury AM, Gani MS: Rapid assessment of the prevalence of lower limb clinical rickets in Bangladesh. *Public Health* 2003; 117: 135-144.
30. Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM: Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr* 2006; 26: 1-16.
31. Priemel M, von Dörmann C, Klatte TO et al.: Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 305-312.
32. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM et al.: A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N Engl J Med* 1999; 341: 563-568.
33. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM et al.: Case-control study of factors associated with nutritional rickets in Nigerian children. *J Pediatr* 2000; 137: 367-373.
34. Jones G: Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 582S-586S.
35. Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z et al.: Standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data from four Nordic population samples using the Vitamin D Standardization Program protocols: Shedding new light on vitamin D status in Nordic individuals. *Scand J Clin Lab Invest* 2015; 75: 549-561.
36. Mughal MZ, Salama H, Greenaway T et al.: Lesson of the week: florid rickets associated with prolonged breast feeding without vitamin D supplementation. *BMJ* 1999; 318: 39-40.
37. Eggemoen AR, Knutsen KV, Dalen I, Jenum AK: Vitamin D status in recently arrived immigrants from Africa and Asia: a cross-sectional study from Norway of children, adolescents and adults. *BMJ Open* 2013; 3: e003293.
38. Andersen R, Molgaard C, Skovgaard LT et al.: Pakistani immigrant children and adults in Denmark have severely low vitamin D status. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 625-634.
39. Islam MZ, Viljakainen HT, Karkkainen MU et al.: Prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism during winter in pre-menopausal Bangladeshi and Somali immigrant and ethnic Finnish women: associations with forearm bone mineral density. *Br J Nutr* 2012; 107: 277-283.
40. Hogler W: Complications of vitamin D deficiency from the foetus to the infant: One cause, one prevention, but who's responsibility? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 385-398.
41. Madar AA, Stene LC, Meyer HE: Vitamin D status among immigrant mothers from Pakistan, Turkey and Somalia and their infants attending child health clinics in Norway. *Br J Nutr* 2009; 101: 1052-1058.
42. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM: The usefulness of clinical features to identify active rickets. *Ann Trop Paediatr* 2002; 22: 229-237.

otrzymano/received: 01.09.2016
zaakceptowano/accepted: 22.09.2016